

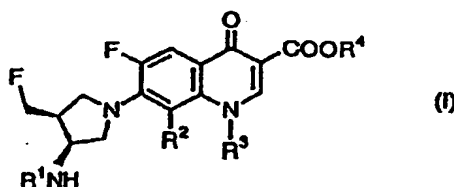
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

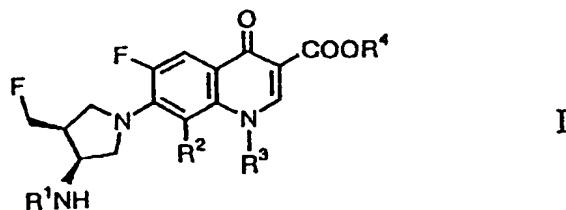


(51) 国際特許分類 C07D 401/04, 207/14, A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO98/58923  (43) 国際公開日 1998年12月30日 (30.12.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02787  (22) 国際出願日 1998年6月23日 (23.06.98)  (30) 優先権データ 特願平9/166438 1997年6月24日 (24.06.97) JP 特願平10/54700 1998年3月6日 (06.03.98) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP)  (72) 発明者 ; および  (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 竹村 真 (TAKEMURA, Makoto) [JP/JP] 高橋 寿 (TAKAHASHI, Hisashi) [JP/JP] 大木 仁 (OHKI, Hitoshi) [JP/JP] 木村健一 (KIMURA, Kenichi) [JP/JP] 宮内理江 (MIYAUCHI, Rie) [JP/JP] 武田聡之 (TAKEDA, Toshiyuki) [JP/JP] 〒134-0081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 荻野 平, 外 (HAGINO, Taira et al.) 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: CIS-SUBSTITUTED FLUOROMETHYLPYRROLIDINE DERIVATIVES  (54) 発明の名称 シス置換-フルオロメチルピロリジン誘導体  (57) Abstract Quinolone derivatives represented by general formula (I), salts thereof, and hydrates thereof of both, having potent antimicrobial activities against various bacteria including resistant strains and being highly safe: wherein R <sup>1</sup> represents a hydrogen atom or an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms; R <sup>2</sup> represents a halogenomethoxyl or alkoxy group; R <sup>3</sup> represents an alkyl, alkenyl, halogenoalkyl, cyclic alkyl, heteroaryl, alkoxy, or alkylamino group; R <sup>4</sup> represents a hydrogen atom or a phenyl, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, ethoxycarbonyl, choline, dimethylaminoethyl, 5-indanyl, phthalidiny, 5-alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethyl, 3-acetoxy-2-oxobutyl, alkyl, alkoxyethyl, or phenylalkyl group. The above substituents may be further substituted.		



(57)要約

本発明は、次の式(I)で表される化合物、その塩、およびそれらの水和物に関し、耐性菌を含む各種の菌に対し強力な抗菌力を有し、かつ安全性の高いキノロン誘導体を提供することができる。



R<sup>1</sup> : 水素原子, 炭素数1から6のアルキル基 ;

R<sup>2</sup> : ハロゲノメトキシシル基, アルコキシシル基 ;

R<sup>3</sup> : アルキル基, アルケニル基, ハロゲノアルキル基, 環状アルキル基, ヘテロアリール基, アルコキシシル基, アルキルアミノ基 ;

R<sup>4</sup> : 水素原子, フェニル基, アセトキシメチル基, ピバロイルオキシメチル基, エトキシカルボニル基, コリン基, ジメチルアミノエチル基, 5-インダニル基, フタリジニル基, 5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基, 3-アセトキシ-2-オキソブチル基, アルキル基, アルコキシメチル基, フェニルアルキル基 ;

を各々意味する。また、これらの置換基はさらに置換基を有していてもよい。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TC	タークス
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ		
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明細書

## シス置換フルオロメチルピロリジン誘導体

## 技術分野

本願発明は、キノリン骨格の7位に3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン-1-イル基を置換基として有する、優れた抗菌活性と良好な体内動態および高い安全性である、8-(置換)-アルコキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体に関し、そして該化合物を含有する抗菌剤、抗菌性製剤に関する。

さらに本願発明は、7位置換基の構造が抗菌活性や体内動態、安全性等の活性に対して重大な影響のあるキノロン系合成抗菌薬にあって、優れた抗菌活性や体内動態、安全性を付与することのできる構造の7位置換基を導入するために有用な化合物に関する。

## 背景技術

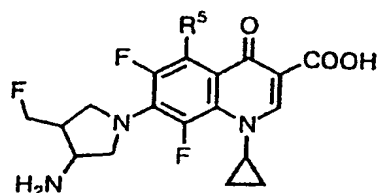
キノロン系合成抗菌剤は、ノルフロキサシンの発見以来抗菌活性や体内動態が改善され、ほぼ全身の感染症に有効な化学療法剤に発展し、多くの化合物が臨床の場に供されている。

近年、臨床の場ではキノロン系合成抗菌薬に対する低感受性菌が増加しつつある。例えば、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌（MRSA）の如く、キノロン系合成抗菌薬以外の薬剤に耐性の菌であってさらにキノロン系合成抗菌剤に低感受性の菌が増加している。したがって、臨床の場ではさらに有効性が高い薬剤の開発が望まれている。

一方、非ステロイド性の抗炎症剤との服用による痙攣が誘発される副作用、あるいは光毒性等の副作用等が明らかとなっており、より安全性の高いキノロン系合成抗菌剤の開発も求められている。

本発明に関連するシス-3-アミノ-4-フルオロメチルピロリジン-1-イル基を置換基として有するキノロンカルボン酸誘導体が開示された文献として、例えば、特開昭62-19583号公報、特開昭63-45261号公報、および特開昭63-152318号公報があり、これらには、式（III）の一般式で示される化合物の記載がある。しか

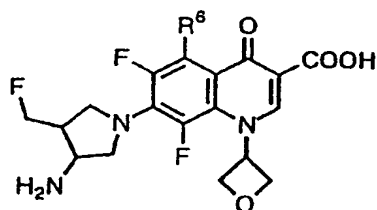
しながら、これらに開示されたキノロン類は、シス-3-アミノ-4-フルオロメチルピロリジン-1-イル基が7位置換基であっても、8位の置換基がハロゲン原子となった8-フルオロキノリン骨格を有する化合物のみであって、本願発明に関わる8-メトキシキノリン骨格を有する化合物の記載はない。さらに、これらの公報には光学活性体である3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン、あるいは3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジニル基に関する具体的な開示はない。



III

(式中、置換基 $R^5$ は、水素原子、またはフッ素原子である。この式(III)に示す化合物の置換基の定義は本願発明化合物とは無関係である。)

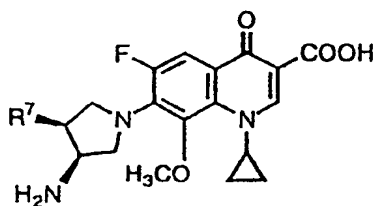
さらに、特開平3-188074号公報には式(IV)の一般式で示される化合物が開示されているが、ここには本願発明に関わる1-シクロプロピル-8-メトキシキノリン骨格を有する化合物の記載はない。さらに、ここには光学活性体である3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン、あるいは3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジニル基に関する具体的な開示はない。



IV

(式中、置換基 $R^6$ は、水素原子、またはアミノ基である。この式(IV)に示す化合物の置換基の定義は本願発明化合物とは無関係である。)

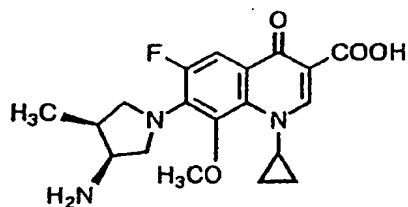
また、特開平4-211077号公報には式(V)の一般式で示される1-シクロプロピル-8-メトキシキノリン骨格を有する化合物の記載がある。しかし、ここには本願発明に関わる3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジニル基が置換した化合物の例示はない。



V

(式中、置換基 $R^7$ はメチル基、エチル基等の低級アルキル基である。この式(V)に示す化合物の置換基の定義は本願発明化合物とは無関係である。)

さらに上記公報には、 $R^7$ がメチル基である式(VI)に示される化合物に関し、安全性に関する記載は全くない。



VI

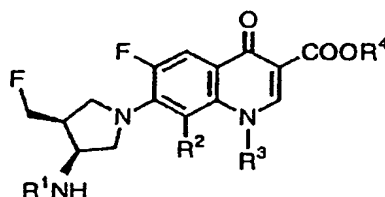
#### 発明の開示

本願発明者らは、式(VI)に示された化合物の安全性に関する試験を実施した

。その結果、マウス末梢血小核試験が陽性（小核誘発作用）であることが判明した。

本願発明者は、抗菌力に優れ有効性が高く、かつ安全性にも優れる化合物を臨床の場に提供すべく鋭意研究した。その結果、下記の式（I）で表される3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン-1-イル基が置換した8-メトキシキノリン化合物が、対応する式（VI）に示した3-(S)-アミノ-4-(S)-メチルピロリジン-1-イル基が置換した8-メトキシキノリン化合物よりも優れていることを見出し本発明を完成した。

すなわち、式（I）で示される化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌のいずれに対しても幅広い優れた抗菌力を有し、且つ、小核試験陰性である等、優れた安全性と良好な体内動態をも兼ね備えていることを見出したのである。



I

〔式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよく、

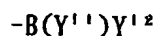
R<sup>2</sup>は、ハロゲノメトキシル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表し、

R<sup>3</sup>は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基

、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。

さらにこのR<sup>4</sup>は、式



(式中、Y<sup>11</sup>およびY<sup>12</sup>は、各々独立に、フッ素原子、または炭素数2から4のアルキルカルボニルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有基であってもよい。]

すなわち本願発明は、上記の式(I)で表される化合物、その塩、およびそれらの水和物に関するものである。

さらに、本願発明は、式(I)の化合物が、立体化学的に単一な化合物である上記の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その塩、およびそれらの水和物；式(I)においてR<sup>1</sup>が、水素原子である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

式(I)においてR<sup>2</sup>が、メトキシ基である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

式(I)においてR<sup>3</sup>が、シクロプロピル基である、7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、およびそれらの水和物；

式(I)においてR<sup>3</sup>が、ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

式(I)においてR<sup>3</sup>が、1,2-シス-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

式(I)においてR<sup>3</sup>が、立体化学的に単一な置換基である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

式(I)においてR<sup>3</sup>が、(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

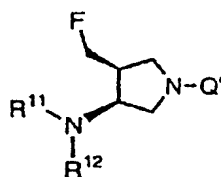
式 (I) において $R^3$ が、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基である、7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、およびそれらの水和物；

上記の化合物、その水和物、化合物の塩、またはその塩の水和物を有効成分として含有する医薬；

上記の化合物、その水和物、化合物の塩、またはその塩の水和物を有効成分として含有する抗菌薬、抗菌性製剤；

等に関するものである。

さらに本願発明は、次の式で表わされる化合物、その塩、およびそれらの水和物に関するものである：



II

(式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表すが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

$Q'$  は、アミノ基の保護基、または水素原子を意味する。)；

そして本発明はさらに、

アミノ基の保護基が、(置換)アルコキシカルボニル基類、(置換)アラルキルオキシカルボニル基類、(置換)アシル基類、(置換)アルキル基類、(置換)アラルキル基類および置換シリル基からなる群の基から選ばれる基である上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；



アミノ基の保護基が、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、(R)-1-フェニルエチル基、(S)-1-フェニルエチル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基からなる群の基から選ばれる保護基である、上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

R<sup>11</sup>もしくはR<sup>12</sup>の一方、およびQ' がアミノ基の保護基であって、同一の保護基ではない、上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；

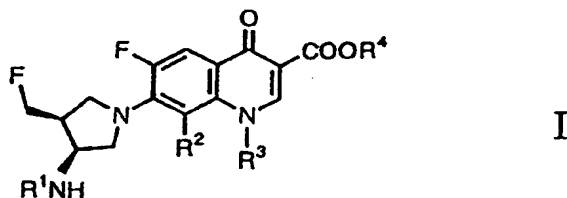
3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-(R)-フェニルエチルピロリジン、その塩、およびそれらの水和物；

3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン、その塩、およびそれらの水和物；

R<sup>11</sup>もしくはR<sup>12</sup>の一方、およびQ' がアミノ基の保護基であって、異なる反応条件で切断される保護基である、上記の化合物、その塩、およびそれらの水和物；等にも関するものである。

(発明の実施の態様)

本願発明の式 (I)



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ の定義は前の通りである。)

で表される化合物の各置換基について述べる。

置換基R'は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

ここでアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、またはイソプロピル基である。

このアルキル基に水酸基が置換している場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、また水酸基は、アルキル基の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。

アルキル基にハロゲン原子が置換している場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

アルキル基にアルキルチオ基が置換している場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 までの直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、アルキルチオ基も炭素数 1 から 6 で直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としては、アルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、またアルキルチオ基も炭素数 3 までのものが好まし

い。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。

アルキル基にアルコキシル基が置換している場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、アルコキシル基も炭素数1から6で直鎖状、または分枝状のものでよい。アルコキシル基を有するアルキル基としては、アルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

置換基 $R^2$ は、ハロゲノメトキシル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表す。

ここで、ハロゲノメトキシル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は、1から3でよい。

アルコキシル基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシル基およびエトキシル基である。

これらの置換基のうちではジフルオロメトキシル基およびメトキシル基が好ましく、メトキシル基が特に好ましい。

置換基 $R^3$ は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、または置換基を有していてもよいアリール基である。

ここで、炭素数1から6のアルキル基としてはエチル基が特に好ましい。炭素数2から6のアルケニル基としては、ビニル基、または1-イソプロペニルが好ましい。炭素数1から6のハロゲノアルキル基としては2-フルオロエチル基が好ましい。置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基としては、シクロプロピル基および2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましく、2-ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。

置換基を有していてもよいアリール基としては、例えばフッ素原子、塩素原子

、臭素原子、等のハロゲン原子、炭素数1から6の低級アルキル基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、炭素数1から6の低級アルコキシル基等からなる群の基から選ばれる1から3の置換基によって置換されていてもよいフェニル基等が挙げられ、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基および2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基等が好ましい。

ヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含む芳香族複素環化合物から導かれる基である。ピリジル基、ピリミジル基等を例示することができる。これらの環上の置換基としては、アルキル基やハロゲン原子等が好ましい。

炭素数1から6のアルコキシル基としては、メトキシル基が好ましい。

炭素数1から6のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基が好ましい。

置換基 $R^3$ としては、環状アルキル基、またはハロゲノシクロアルキル基が好ましい。これらのうちでもシクロプロピル基、または2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましい。このハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

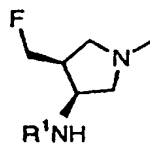
次に $R^3$ のハロゲノシクロプロピル基について述べる。

置換するハロゲン原子としては、フッ素原子および塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。

この部分での立体化学的な環境は、シクロプロパン環に関し、ハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。

この $R^3$ のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

本願発明化合物は、6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸骨格の7位に、次の式(VII)に示す構造の基を有することによって優れた特徴を示す。



VII

そしてこの基において、ピロリジン環上の3位のアミノ基と4位のフルオロメ

チル基とがシス配置であり、さらに、(3S, 4S)-体の絶対配置構造であることが本願発明化合物の特徴である。

すなわち、6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸骨格の7位の置換基が、3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン-1-イル基であることにより、本願発明化合物はグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示すとともに、小核試験の陰性化およびテオフィリンの代謝阻害作用が非常に弱い等、優れた安全性と良好な体内動態も兼ね備えていることが明らかとなった。

本願発明化合物である式(I)の化合物がジアステレオマーの存在する構造である場合、本願発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、『単一のジアステレオマーからなる』とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれてもよいと解釈されるのである。

また『立体化学的に単一な』とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる複数種が存在する場合にそれらのうちの一種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの『単一性』に関しても上記と同様に考える。

本願発明の6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩や、N-メチルグルカミン塩、トリス-(ヒドロキシルメチル)アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよ

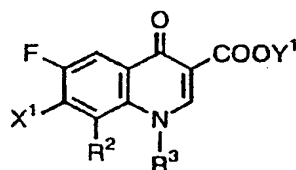
い。

またこれらの6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチルエステルそして、3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキサールキルエステルを挙げることができる。

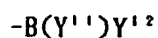
式(I)で表わされる本願発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば、例えば、式(VIII)



VIII

[式中、X¹は、フッ素原子、塩素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基、または炭素数1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基として機能する基を表し、

Y¹は式(I)で定義したR¹であるか、または式

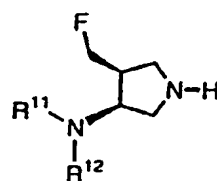


(式中、 $Y^{11}$ および $Y^{12}$ は、フッ素原子、または炭素数2から4のアルキルカルボニルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有基であり、

$R^2$ および $R^3$ は、式(1)において定義したものと同一である。]

で表される化合物を、式(IX)



IX

(式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表すが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物あるいはその付加塩と反応させることによって製造することができる(酸付加塩の例としては、無機酸塩および有機酸塩を挙げることができる。これらの具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩(スルホン酸塩類)、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩(カルボン酸塩類)等の有機酸塩類を挙げることができる。))。

反応は、溶媒を使用し、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノール、またはこれらの混合物を挙げることができる。

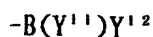
反応は、無機塩基、または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩、または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロウンデセン等の存在下で行うのが好ましい。

反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲でよいが、好ましくは、およそ、25℃～150℃の範囲である。反応時間は30分から48時間の範囲でよいが、通常は30分から20時間程度で完結する。

式 (IX) に示される化合物において使用されるアミノ基の保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の(置換)アルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等の(置換)アラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の(置換)アシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の(置換)アルキル基類、または(置換)アラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基類を挙げることができる(本願明細書において『(置換)』とは、『置換基を有していてもよい。』との意味である。 )。

Y<sup>1</sup>が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基から構成されるフェニルアルキル基の場合、一般にカルボン酸エステルの加水分解に用いる酸性、または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

Y<sup>1</sup>が、式



で表されるホウ素含有基の場合、式 (IX) に示す化合物と式 (VIII) に示す化合物を反応させた後、酸性、または塩基性条件下で処理することにより相当するカ



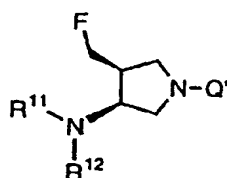
ルボン酸に変換することができる。

また、脱保護が必要な場合は、保護基に対応した適切な反応条件を選択して保護基を除去することで式 (I) で示される目的化合物を得ることができる。

式 (VIII) に示した化合物は既に知られた方法によって製造することができる。またこのカルボン酸またはそのエステル誘導体と、フッ化ホウ素化合物またはホウ酸カルボン酸無水物との反応によって、Y' がホウ素含有基である化合物を得ることができる。

Y' がホウ素含有基である化合物において、Y'<sup>1</sup> および Y'<sup>2</sup> は、フッ素原子であるか、またはアシルオキシ基を意味する。この内アシルオキシ基としては、脂肪族（アルキルカルボニルオキシ基となる。）であっても、芳香族であってもよく、いずれもさらに置換基を有していてもよい。この様な置換基としては、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。アシルオキシ基としては、アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニルアセチルオキシ基などを例示することができる、これらのうちでは炭素数 2 から 4 のアシルオキシ基（アルキルカルボニルオキシ基）が好ましく、特にアセチルオキシ基が好ましい。

式 (IX) に示す化合物は、次の式 (II)



II

[式中、R'<sup>1</sup> および R'<sup>2</sup> は、各々独立に、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表すが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

Q' は、アミノ基の保護基、または水素原子を意味する。

アミノの保護基としては、(置換) アルコキシカルボニル基類、(置換) アラルキルオキシカルボニル基類、(置換) アシル基類、(置換) アルキル基類、(置換) アラルキル基類および置換シリル基類からなる群の基から選ばれる保護基でよい。]

で表される化合物からQ' を除去して生成させることができる。

式(IX)の化合物、および式(II)に示した化合物は、種々の方法により製造することができる。例えば、3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジンは、好ましい一例として参考例に示す方法で合成されるが、これに限定されるものではない。

式(II)に示した化合物は、塩、水和物、または塩の水和物としても存在し得る。酸付加塩の例としては、無機酸塩および有機酸塩を挙げることができる。これらの具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩(スルホン酸塩類)、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩(カルボン酸塩類)等の有機酸塩類を挙げることができる。

R<sup>11</sup>あるいはR<sup>12</sup>の一方がアミノ基の保護基であり、且つ、Q' がアミノ基の保護基である場合、これらは同一でも異なってもよいが、各々が異なる反応条件によって除去される、すなわち、一方は選択的に除去されるが、もう一方は除去されずに残る様な化合物が得られる方が化合物(I)を製造するためには好都合である。

アミノ基の保護基であるR<sup>11</sup>またはR<sup>12</sup>(いずれか一方)およびQ' としては、以下のものを挙げることができる。すなわち、(置換) アルコキシカルボニル基類、(置換) アラルキルオキシカルボニル基類、(置換) アシル基類、(置換) アルキル基類、(置換) アラルキル基類および置換シリル基類である。

具体的には、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の(置換) アルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、

ル基等の（置換）アラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の（置換）アシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の（置換）アルキル基類、または（置換）アラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基類である。

単一の異性体からなる式（I）の化合物の合成に好ましい、単一の異性体からなるシス-2-フルオロシクロプロピルアミンは、例えば、特開平2-231475号記載の方法で合成できる。この様にして得られた光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を原料とする、単一の異性体からなる式（I）の化合物の合成は、例えば、特開平2-231475号記載の方法によって実施することができる。

本願発明化合物は、強い抗菌作用を有することから人体、動物、および魚類用の医薬としてあるいは農薬や食品の保存剤として使用することができる。

本願発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は、成人一日当たり50mgから1g、好ましくは100mgから300mgの範囲である。

また動物用としての投与量は、投与の目的（治療であるか、あるいは予防であるか等）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり1mgから200mg、好ましくは5mgから100mgの範囲である。

この一日量を一日1回、あるいは2から4回に分けて投与する。また一日量は、必要によっては上記の量を超えてもよい。

本願発明化合物は、各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

本願発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類として、ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレ

プトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

また本願発明化合物は、動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えば、エシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。具体的な疾病名を例示すると、鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

本願発明化合物からなる抗菌製剤は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本願発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納しても良い。

また外用製剤として、溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。

固形製剤としては、活性化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含み、例えば、充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本願発明化合物を動物に投与する方法としては、直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また一旦溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。

本願発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野において通常用いられている技術によって、適宜、散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。

次に製剤処方例を示す。

製剤例 1. [カプセル剤] :

実施例 2 の化合物	100.0 mg
コーンスターチ	23.0 mg
CMC カルシウム	22.5 mg
ヒドロキシメチルセルロース	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
総計	150.0 mg

製剤例 2. [溶液剤] :

実施例 2 の化合物	1 ~ 10 g
酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2 g

パラオキシ安息香酸エチル	0.1 g
精製水	87.9 ~ 98.4 g
計	100 g

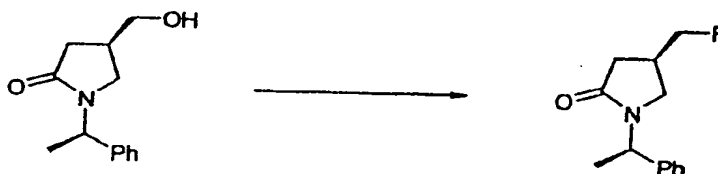
製剤例 3. [飼料混合用散剤] :

実施例 2 の化合物	1 ~ 10 g
コーンスターチ	98.5 ~ 89.5 g
軽質無水ケイ酸	0.5 g
計	100 g

発明を実施するための最良の形態

次に本願発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、目的化合物の抗菌活性の測定方法は、日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果をMIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) で表 2 に示した。

[参考例 1] 4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン



A 法 :

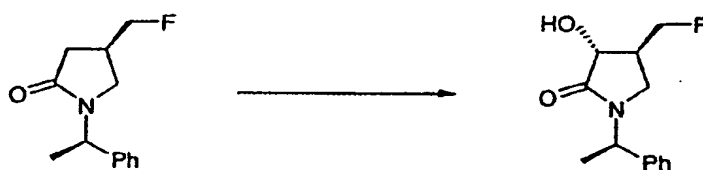
4-(S)-ヒドロキシメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.00g, 9.12mmol) の塩化メチレン (50ml) 溶液に $-78^{\circ}\text{C}$ にてジエチルアミノ硫黄トリフロリド (1.90ml, 14.38mmol) を加えた後、ゆっくり昇温しながら室温で一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、3%メタノール-クロロホルムの溶出部より標記の化合物 1.11g (55%) を淡黄色油状物として得た。

## B法:

4-(S)-ヒドロキシメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (5.00g, 22.80mmol) の塩化メチレン (100ml) 溶液にトリエチルアミン (6.36ml, 45.63mmol) を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル (2.65ml, 34.24mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、1Nテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液 (114ml) を加え、1.5時間加熱還流した。反応溶液に10%クエン酸水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去後、クロロホルム (200ml×3) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=3:1の溶出部より標記の化合物を定量的に淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.52(3H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ ), 2.24-2.29(1H, m), 2.52-2.63(2H, m), 3.10(1H, t,  $J=9.76\text{Hz}$ ), 3.20(1H, dd,  $J=5.37, 9.76\text{Hz}$ ), 4.26-4.47(2H, m), 5.50(1H, q,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 7.26-7.36(5H, m).

[参考例2] 4-(S)-フルオロメチル-3-(R)-ヒドロキシ-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

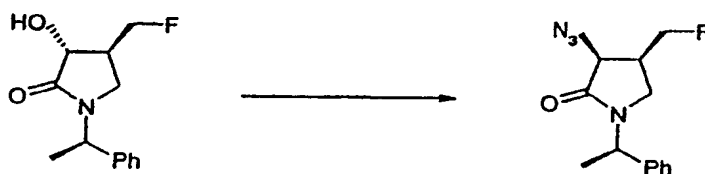


窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (1.65ml, 11.75mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に $-78^\circ\text{C}$ にて1.66N n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (7.08ml) を滴下し、 $0^\circ\text{C}$ にて5分間攪拌した。 $-78^\circ\text{C}$ に冷却後、この溶液を4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.00g, 9.04mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ にて滴下した。同温で

15分間攪拌した後、減圧して脱気後、容器内を酸素ガスで置換して酸素雰囲気下として、同温で30分間攪拌した。反応終了後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去後、酢酸エチル（150ml×3）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、3%メタノール-クロロホルムの溶出部より標記の化合物1.57g（73%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.52(3H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 2.31-2.48(1H, m), 3.05-3.10(1H, m), 3.16-3.21(1H, m), 4.29(1H, d,  $J=9.37\text{Hz}$ ), 4.53-4.67(2H, m), 5.48(1H, q,  $J=7.33\text{Hz}$ ), 7.26-7.37(5H, m).

[参考例3] 3-(S)-アジド-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン



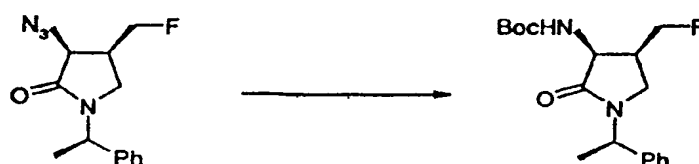
4-(S)-フルオロメチル-3-(R)-ヒドロキシ-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン（2.61g, 11.00mmol）の塩化メチレン（40ml）溶液にトリエチルアミン（3.07ml, 22.02mmol）を加え、 $-10^\circ\text{C}$ にて塩化メタンスルホニル（1.28ml, 16.54mmol）を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド（80ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（2.86g, 44.00mmol）を加え、 $100^\circ\text{C}$ にて1晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル（200ml×3）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン=1：3の溶出部より標記の化合物1.81g（63%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.56(3H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 2.67-2.75(1H, m), 3.02(1H, dd,  $J=7.32, 10$



. 25Hz), 3. 23(1H, dd, J=4. 39, 10. 25Hz), 4. 27(1H, d, J=8. 30Hz), 4. 38(1H, ddd, J=7. 81, 9. 28, 46. 39Hz), 4. 59(1H, ddd, J=5. 86, 9. 28, 46. 37Hz), 5. 48(1H, q, J=7. 32Hz), 7. 26-7. 37(5H, m).

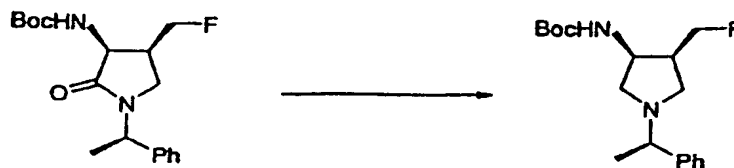
[参考例 4] 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン



3-(S)-アジド-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (1. 81g, 6. 90mmol) のエタノール (100ml) 溶液に二炭酸ジ第三級ブチル (3. 01g, 13. 79mmol) と10%パラジウム炭素触媒 (1. 80g) を加え、室温で一晩、接触水素添加を行った。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル：ヘキサン=1：2の溶出部より標記の化合物1. 68g (72%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1. 45(9H, s), 1. 53(3H, d, J=7. 32Hz), 2. 85-2. 93(1H, m), 3. 06(1H, d, J=6. 25, 10. 74Hz), 3. 31(1H, d, J=9. 26Hz), 4. 32-4. 53(3H, m), 5. 08(1H, brs), 5. 49(1H, q, J=6. 83Hz), 7. 26-7. 36(5H, m).

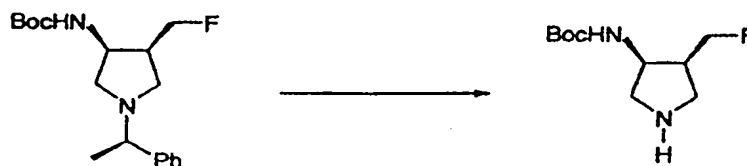
[参考例 5] 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン



氷冷下、3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (1.68g, 4.99mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯体の1molテトラヒドロフラン溶液 (19.98ml) を滴下後、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して残留物にエタノール-水 (4:1) の混合溶媒 (40ml) を加え、トリエチルアミン (8ml) 存在下、2時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去した。残留物にクロロホルムを加えて飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=1:3の溶出部より標記の化合物1.54g (96%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35(3H, d, J=6.84Hz), 1.43(9H, s), 2.38-2.78(5H, m), 3.24(1H, q, J=6.34Hz), 4.37-4.57(3H, m), 4.84(1H, d, J=8.30Hz), 7.25-7.35(5H, m).

[参考例 6] 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン

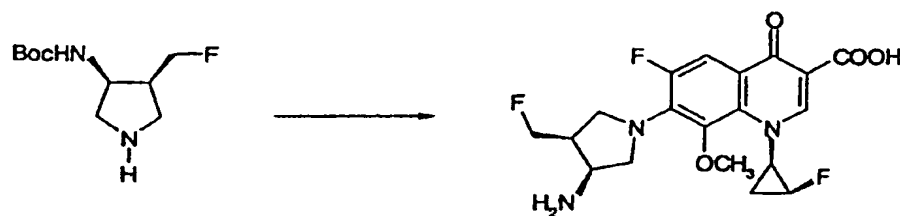


3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン (484mg, 1.50mmol) のエタノール (50ml) 溶液に10%

パラジウム炭素触媒 (500mg) を加え、50°Cで一晩、接触水素添加を行った。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44(9H, s), 1.69(1H, brs), 2.45-2.53(1H, m), 2.66(1H, dd, J=5.3, 7, 10.74Hz), 2.90-2.95(1H, m), 3.18(2H, dd, J=7.81, 10.74Hz), 4.18-4.27(1H, m), 4.44-4.53(1H, m), 4.56-4.65(1H, m).

[実施例 1] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸BF<sub>2</sub>キレート (360mg, 1.00mmol) のジメチルスルホキシド (4ml) 溶液に3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン (218mg, 1.00mmol)、トリエチルアミン (400 μl) を加え、室温で1日間攪拌した。トリエチルアミンを留去し、10%クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取し、水で洗浄した。これを80%含水エタノール (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (5ml) を加えて一晩加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に濃塩酸を加え、室温で15分間攪拌した。反応液をクロロホルムで洗い、次いで、氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸でpH7.4とし、この水層をクロロホルム (300ml×3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物を28%アンモニア水-エタノールから再結晶し、標記の化合物286mg (70%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(0.1NNaOD) δ : 1.41-1.62(2H, m), 2.62-2.79(1H, m), 3.44-3.47(1H, m), 3.57(1H, m).

3H, s), 3.60-3.65(1H, m), 3.70-3.73(1H, m), 3.77-3.88(2H, m), 4.00-4.05(1H, m), 4.55-5.08(3H, m), 7.66(1H, d, J=14.16Hz), 8.42(1H, d, J=2.44Hz).

元素分析値 ;  $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4 \cdot 0.25H_2O$ として :

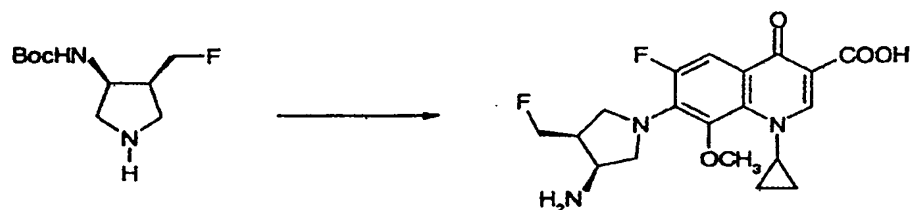
理論値 ; C, 54.87; H, 4.97; N, 10.10

実測値 ; C, 54.78; H, 4.83; N, 10.00

融点 : 232-238°C (分解)

比旋光度 :  $[\alpha]_D = -13.22^\circ$  (c=0.174, 0.1N水酸化ナトリウム溶液)

[実施例 2] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ $BF_3$ キレート (345mg, 1.00mmol) のジメチルスルホキシド (2ml) 溶液に3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン (327mg, 1.00mmol)、トリエチルアミン (400 $\mu$ l) を加え、室温で1日間攪拌した。トリエチルアミンを留去し、10%クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取し、水で洗浄した。これを80%含水エタノール (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (5ml) を加えて一晩加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に濃塩酸を加え、室温で15分間攪拌した。反応液をクロロホルムで洗い、次いで、氷冷下にて50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸でpH7.4としこの水層をクロロホルム (300ml $\times$ 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をクロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 1 の下層で展開して

プレパラティブTLCにて分離精製後、28%アンモニア水-エタノールから再結晶し、標記の化合物185mg (47%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N NaOD)  $\delta$ : 0.90-1.20(4H, m), 2.73-2.78(1H, m), 3.41-3.44(1H, m), 3.58(3H, s), 3.64-3.73(3H, m), 3.90-3.96(1H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.66-4.82(1H, m), 7.65(1H, d,  $J=14.65\text{Hz}$ ), 8.49(1H, s).

元素分析値;  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として:

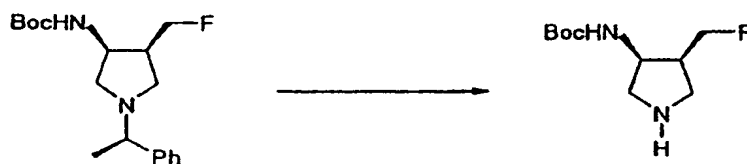
理論値; C, 57.35; H, 5.45; N, 10.56

実測値; C, 57.36; H, 5.46; N, 10.41

融点: 204-207°C (分解)

比旋光度:  $[\alpha]_D = -92.00^\circ$  ( $c=0.275$ , 0.1N水酸化ナトリウム溶液)

[参考例 7] 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン



3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン (644mg, 2.00mmol) のエタノール (15ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (640mg) を加え、50°Cで2時間接触水素添加を行った。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去し、残留物に10%クエン酸水溶液 (15ml) を加え、ジクロロメタン (15ml×3) 及びジエチルエーテル (15ml×1) にて洗浄した。水層を1規定水酸化ナトリウム水溶液にてpH10-11に調整した後、クロロホルム (50ml×4) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残留物をクロロホルム-n-ヘキサンの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物344mg (79%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 2.43-2.54(1H, m), 2.67-2.70(1H, m), 2.92-3.00(1H, m),

m), 3.18-3.25(2H, m), 4.28(1H, br. s), 4.49(1H, ddd, J=23.93, 9.28, 4.40Hz), 4.61(1H, ddd, J=23.93, 9.77, 4.40Hz), 4.89(1H, br. s).

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3365, 3213, 2974, 2937, 2902, 2875, 1682, 1525, 1458, 1444, 1392, 1369, 1336, 1300, 1288, 1281, 1248.

元素分析値;  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として:

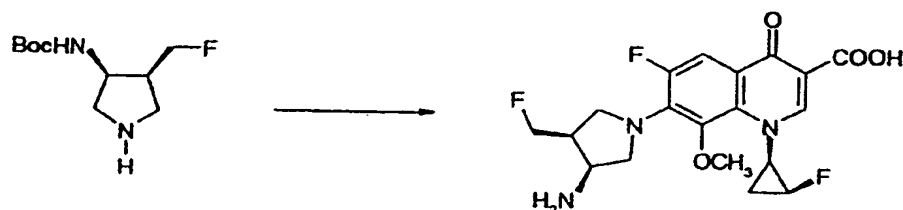
理論値; C, 53.92; H, 8.82; N, 12.57

実測値; C, 54.25; H, 8.74; N, 12.74

融点: 78.0-79.3°C

比旋光度:  $[\alpha]_D = +28.60^\circ$  (c=1.035, クロロホルム)

[実施例3] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルوروبラン錯体 (360mg, 1.00mmol) のジメチルスルホキシド (4ml) 溶液に 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン (218mg, 1.00mmol)、トリエチルアミン (400  $\mu$ l) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、濃縮液に 10%クエン酸水溶液を加えて析出物をろ取し、これを水で洗浄した後、エタノール:水=4:1混合溶液 (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (5ml) を加えて一晩加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に濃塩酸を加え、室温で15分間攪拌した。クロロホルムで洗い、次いで、氷冷下、水層を50%水酸化ナトリウム水溶液で

アルカリ性とした。濃塩酸、および1N塩酸でpH7.4とし、この水層をクロロホルム(300ml×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物を28%アンモニア水-エタノールの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物286mg(70%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N NaOD)  $\delta$ : 1.41-1.62(2H, m), 2.62-2.79(1H, m), 3.44-3.47(1H, m), 3.57(3H, s), 3.60-3.65(1H, m), 3.70-3.73(1H, m), 3.77-3.88(2H, m), 4.00-4.05(1H, m), 4.55-5.08(3H, m), 7.66(1H, d,  $J=14.16\text{Hz}$ ), 8.42(1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ).

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として:

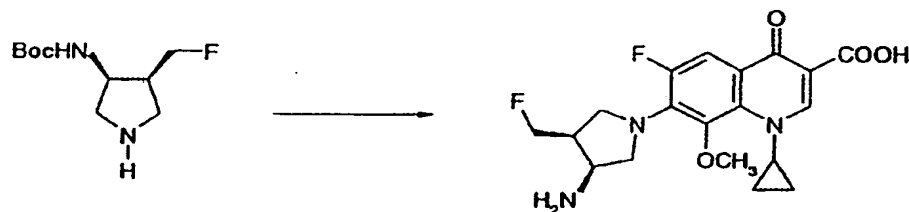
理論値: C, 54.87; H, 4.97; N, 10.10

実測値: C, 54.78; H, 4.83; N, 10.00

融点: 232-238°C (分解)

比旋光度:  $[\alpha]_D = -13.22^\circ$  ( $c=0.174$ , 0.1N水酸化ナトリウム溶液)

[実施例4] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルوروبラン錯体(345mg, 1.00mmol)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液に、3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン(327mg, 1.00mmol)、トリエチルアミン(400 $\mu$ l)を加え、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、濃縮液に10%クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取して水で洗浄した後、エタノール:水=4:1混合溶液(50ml)

）に溶解し、トリエチルアミン（5ml）を加えて一晩加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に濃塩酸を加え、室温で15分間攪拌した。残留物をクロロホルムで洗い、次いで、氷冷下、水層を50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸、および1N塩酸でpH7.4としてこの水層をクロロホルム（300ml×3）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物をクロロホルム：メタノール：水=7：3：1の下層の溶媒で展開したプレパラティブTLCにて分離精製後、28%アンモニア水-エタノールの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物185mg（47%）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (0.1N NaOD)  $\delta$  : 0.90-1.20(4H, m), 2.73-2.78(1H, m), 3.41-3.44(1H, m), 3.58(3H, s), 3.64-3.73(3H, m), 3.90-3.96(1H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.66-4.82(1H, m), 7.65(1H, d,  $J=14.65\text{Hz}$ ), 8.49(1H, s).

元素分析値 ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として :

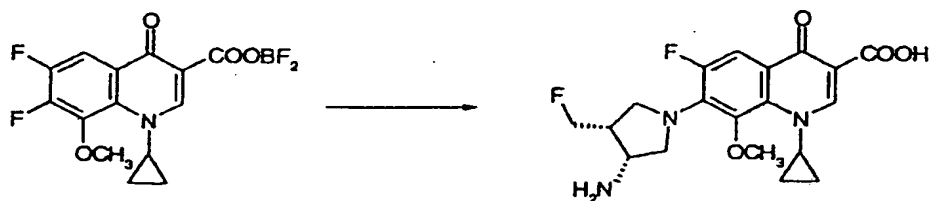
理論値 ; C, 57.35; H, 5.45; N, 10.56

実測値 ; C, 57.36; H, 5.46; N, 10.41

融点 : 204-207°C (分解)

比旋光度 :  $[\alpha]_D = -92.00^\circ$  ( $c=0.275$ , 0.1N水酸化ナトリウム溶液)

[比較例1] 7-[3-(R)-アミノ-4-(R)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン



ン-3-カルボン酸・ジフルオロボラン錯体 (507mg, 1.48mmol) のジメチルスルホキシド (2ml) 溶液に、参考例 1 に記載の出発原料のジアステレオマー体である 4-(R)-ヒドロキシメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドンを用い、参考例 1 から参考例 6 までに記載した方法と同様の操作に従って合成した、3-(R)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(R)-フルオロメチルピロリジン (419mg, 1.92mmol)、トリエチルアミン (454 $\mu$ l) を加え、室温で 38 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 (20ml) を加えて析出した結晶をろ取り、水にて洗浄した。これをエタノール：水=9：1 混合溶液 (30ml) に溶解し、トリエチルアミン (2ml) を加えて 4 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に 10% クエン酸水溶液 (50ml) を加え、クロロホルム (100ml $\times$ 3) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (10ml) を加えて溶解し、ジクロロメタン (50ml $\times$ 3) で洗浄後、氷冷下、水層を 10 規定水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。この水層をジクロロメタン (50ml $\times$ 3) にて洗浄後、濃塩酸、および 1N 塩酸にて pH 7.4 に調整し、クロロホルム (100ml $\times$ 3) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物を 28% アンモニア水-エタノールの混合溶媒にて再結晶して精製し、標記の化合物 472mg (81%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (0.1N NaOD)  $\delta$ : 0.82-1.19 (4H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.38 (1H, d,  $J=10.75\text{Hz}$ ), 3.51 (3H, s), 3.59-3.70 (3H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.64-4.86 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=14.65\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, s).

IR (KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 3086, 2952, 2881, 1724, 1620, 1510, 1446, 1436, 1373, 1352, 1327, 1315, 1267, 1219.

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$  として:

理論値: C, 58.01; H, 5.38; N, 10.68

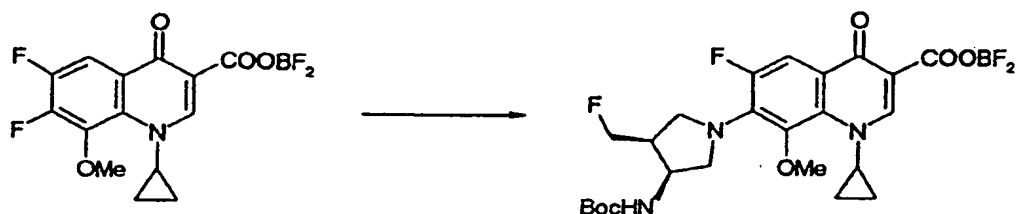
実測値: C, 57.73; H, 5.40; N, 10.67

融点: 206.1-208.2 $^{\circ}\text{C}$

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = +95.21^{\circ}$  ( $c=1.065$ , 0.1N NaOH 溶液)

[実施例 5] 7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4

-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルオロボラン錯体



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルオロボラン錯体 (343mg, 1.00mmol) のジメチルスルホキシド (2ml) 溶液に3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン (284mg, 1.30mmol)、トリエチルアミン (307 $\mu$ l) を加え、室温で21時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮液に水 (50ml) を加え、析出した結晶を水及びジエチルエーテルにて洗浄した。これをエタノールより再結晶して精製し、標記の化合物285mg (53%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14-1.21(2H, m), 1.33-1.36(2H, m), 1.47(9H, s), 2.78-2.84(1H, m), 3.64(4H, s), 3.87-3.90(1H, m), 4.02-4.07(1H, m), 4.29-4.31(1H, m), 4.55(1H, br. s), 4.61-4.83(2H, m), 5.00(1H, br. s), 7.84(1H, d,  $J=13.67\text{Hz}$ ), 8.97(1H, s).

IR(KBr disk) $\text{cm}^{-1}$ : 3423, 2981, 1716, 1631, 1568, 1524, 1502, 1443, 1410, 1394, 1367, 1338, 1286, 1254.

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として:

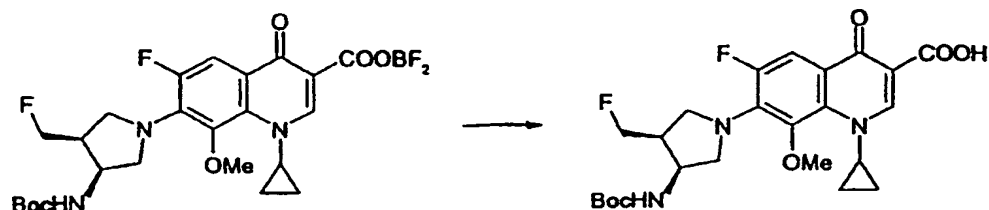
理論値; C, 51.96; H, 5.36; N, 7.57

実測値; C, 52.07; H, 5.27; N, 7.57

融点: 154.3-155.2 $^{\circ}\text{C}$  (分解)

比旋光度:  $[\alpha]_D = -1.03^{\circ}$  ( $c=0.968$ , クロロホルム)

[実施例6] 7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルوروبラン錯体 (244mg, 440  $\mu$ mol) をエタノール：水=4：1混合溶液 (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (2ml) を加えて4時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に10%クエン酸水溶液 (50ml) を加え、クロロホルム (100ml $\times$ 3) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標記の化合物の粗生物256mgを淡黄色結晶として得、これをクロロホルム-n-ヘキサンの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物194mg (87%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N NaOD)  $\delta$ : 0.68-1.05(4H, m), 1.30(9H, s), 2.70-2.80(1H, m), 3.34(1H, d,  $J=10.26\text{Hz}$ ), 3.44(3H, s), 3.52(1H, t,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 3.62(1H, t,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 3.83-3.85(1H, m), 3.90-3.95(1H, m), 4.27(1H, br. s), 4.43-4.62(2H, m), 7.51(1H, d,  $J=14.16\text{Hz}$ ), 8.34(1H, s).

IR(KBr disk) $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 3086, 2976, 2935, 2881, 1716, 1624, 1512, 1450, 1392, 1369, 1313, 1273, 1248.

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として:

理論値: C, 57.36; H, 6.02; N, 8.36

実測値: C, 57.40; H, 5.97; N, 8.21

融点: 111.0-113.7 $^{\circ}\text{C}$

比旋光度:  $[\alpha]_D = -21.17^{\circ}$  ( $c=0.992$ , クロロホルム)

[実施例7] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シ

クロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (140mg, 0.28mmol) に氷冷下、濃塩酸 (2ml) を加えて同温で30分間攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈後、クロロホルム (50ml×3) で洗浄し、氷冷下、水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。水層をジクロロメタン (50ml×3) にて洗浄後、濃塩酸及び1N塩酸にてpH7.4に調整し、クロロホルム (100ml×3) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残留物を28%アンモニア水-エタノールの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物94mg (85%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (0.1N NaOD)  $\delta$ : 0.79-1.12 (4H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 3.35 (1H, d,  $J=10.74\text{Hz}$ ), 3.49 (3H, s), 3.60-3.67 (3H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.58-4.79 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J=14.64\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s).

IR (KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3452, 3072, 2952, 2881, 1726, 1622, 1512, 1446, 1439, 1369, 1352, 1315, 1267.

融点: 203.2-205.1°C (分解)

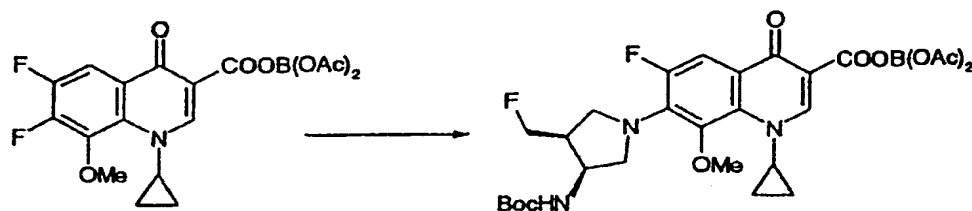
元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として:

理論値: C, 57.35; H, 5.37; N, 10.56

実測値: C, 57.56; H, 5.37; N, 10.59

比旋光度:  $[\alpha]_D = -90.45^\circ$  ( $c=0.995$ , 0.1N NaOH 溶液)

[実施例 8] 7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジアセトキシボラン錯体



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジアセトキシボラン錯体 (423mg, 1.00mmol) のアセトニトリル (3ml) 溶液に3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン (327mg, 1.50mmol)、トリエチルアミン (280  $\mu$ l) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮液にクロロホルム (50ml) を加え、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=97：3の溶出部より得られた結晶を、クロロホルム-n-ヘキサンの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物599mg (93%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.11-1.18(2H, m), 1.26-1.31(2H, m), 1.47(9H, s), 2.05(6H, s), 2.75-2.83(1H, m), 3.57(3H, s), 3.57-3.64(1H, m), 3.78-3.83(1H, m), 3.94-4.06(2H, m), 4.15-4.20(1H, m), 4.53-4.88(4H, m), 7.89(1H, d,  $J=13.18\text{Hz}$ ), 9.06(1H, s).

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3318, 2973, 1716, 1631, 1571, 1529, 1446, 1369, 1338, 1274, 1249.

元素分析値:  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_{10} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として:

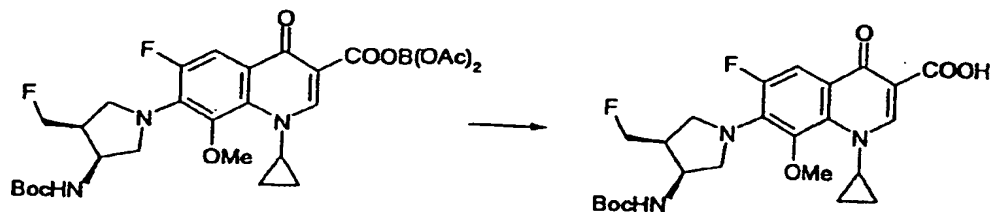
理論値; C, 52.58; H, 5.44; N, 6.57

実測値; C, 52.51; H, 5.75; N, 6.28

融点: 142.4-144.2°C (分解)

比旋光度:  $[\alpha]_D = -8.04^\circ$  ( $c=1.032$ , クロロホルム)

[実施例 9] 7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



7-[3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジアセトキシボラン錯体 (435mg, 0.70mmol) をエタノール:水=4:1混合溶液 (10ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2ml) を加えて10時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物にクロロホルム (50ml) を加え、10%クエン酸水溶液および水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、これをエタノール-n-ヘキサンの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物272mg (79%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 等の各種機器分析データは、実施例 6 に記載したデータに一致した。

[参考例 8] 3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン・二塩酸塩



3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン (4

41mg, 2.02mmol) に氷冷下、濃塩酸 (1ml) を加え10分間攪拌した。反応液に水 (5ml) を加え、ジクロロメタン (5ml×3)、およびジエチルエーテル (5ml×1) にて洗浄した。水層を減圧濃縮し、残留物をメタノールから再結晶して精製し、標記の化合物288mg (75%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ : 3.07(1H, br. d,  $J=33.69\text{Hz}$ ), 3.51-3.61(2H, m), 3.74(1H, dd,  $J=12.69, 7.81\text{Hz}$ ), 3.90(1H, dd,  $J=13.18, 7.81\text{Hz}$ ), 4.33(1H, dd,  $J=13.18, 7.32\text{Hz}$ ), 4.75-4.99(2H, m).

IR(KBr disk) $\text{cm}^{-1}$ : 2910, 2594, 2445, 1610, 1581, 1558, 1504, 1450, 1411, 1394, 1375, 1358, 1329, 1308, 1292, 1267, 1242, 1209.

元素分析値:  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl}$ として:

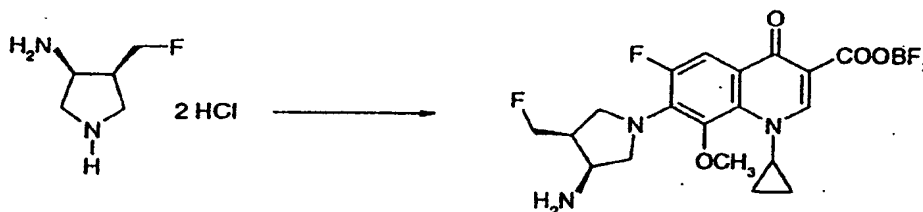
理論値: C, 31.43; H, 6.83; N, 14.66

実測値: C, 31.29; H, 6.87; N, 14.58

融点: 198.1-199.0°C

比旋光度:  $[\alpha]_D = -2.81^\circ$  ( $c=1.033, \text{H}_2\text{O}$ )

[実施例 10] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルوروبラン錯体



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルوروبラン錯体 (343mg, 1.00mmol) のジメチルスルホキシド (2ml) 溶液に3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン・二塩酸塩 (268mg, 1.40mmol)、トリエチルアミン (585  $\mu\text{l}$ ) を加え、室温で15時間攪拌

した。反応液を減圧濃縮後、濃縮液に水 (100ml) を加え、クロロホルム (50ml × 3) で洗浄し、この後、飽和重曹水を加えて pH6.9 に調整し、この水層をクロロホルム (100ml × 4) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物をエタノールから再結晶して精製し、標記の化合物 412mg (92%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.03-1.43(4H, m), 2.65-2.71(1H, m), 3.49-3.53(1H, m), 3.64(3H, s), 3.72-3.76(1H, m), 3.77-3.79(1H, m), 4.05-4.10(1H, m), 4.26-4.30(1H, m), 4.76(2H, br. d,  $J=46.64\text{Hz}$ ), 7.88(1H, d,  $J=13.68\text{Hz}$ ), 8.97(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr disk})\text{cm}^{-1}$  : 3064, 2944, 2889, 1722, 1633, 1566, 1520, 1504, 1444, 1402, 1363, 1329, 1290, 1250, 1220.

元素分析値 ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として :

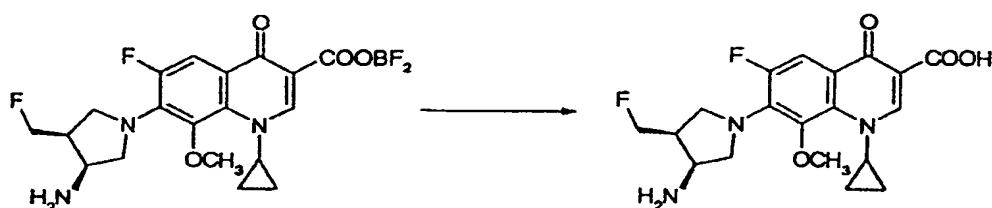
理論値 ; C, 51.20; H, 4.64; N, 9.43

実測値 ; C, 51.00; H, 4.54; N, 9.35

融点 : 214.1–214.7°C (分解)

比旋光度 :  $[\alpha]_D = -125.80^\circ$  ( $c=0.996$ , N,N-ジメチルホルムアミド)

[実施例 11] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



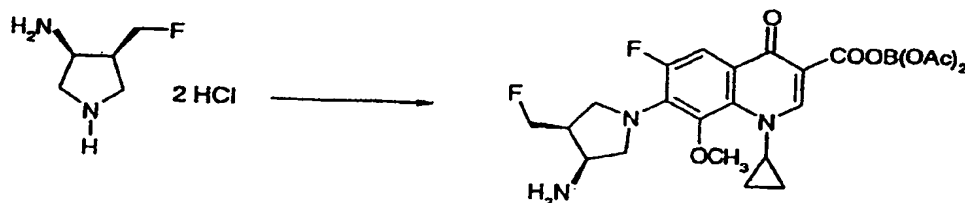
7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルオロボラン錯体 (348mg, 781  $\mu\text{mol}$ ) をエタノール : 水 = 4 : 1 混合溶液 (20ml)



に溶解し、トリエチルアミン (2ml) を加えて4時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に濃塩酸、および1規定塩酸を加えて溶解し、クロロホルム (50ml×3) で洗浄後、氷冷下50%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。この水層をジクロロメタン (50ml×3) にて洗浄後、濃塩酸、および1N塩酸にてpH7.4に調整し、クロロホルム (100ml×3) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物を28%アンモニア水-エタノールの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物205mg (67%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR等の各種機器分析データは、実施例7に記載したデータに一致した。

[実施例12] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジアセトキシボラン錯体



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジアセトキシボラン錯体 (423mg, 1.00mmol) のアセトニトリル (3ml) 溶液に、3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン・二塩酸塩 (287mg, 1.50mmol)、トリエチルアミン (700  $\mu$ l) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物にクロロホルム (50ml) を加え、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=10：1の溶出液より得られた結晶をエーテルで洗浄し、標記の化合物459mg (88%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03-1.41(4H, m), 2.05(6H, s), 2.64-2.70(1H, m), 3.43-3.47(1H, m), 3.57(3H, s), 3.68-3.72(1H, m), 3.83-3.89(2H, m), 4.02-4.07(1H, m), 4.17-4.20(1H, m), 4.67-4.70(1H, m), 4.79-4.82(1H, m), 7.87(1H, d, J=13.19Hz), 9.04(1H, s).

IR(KBr disk) $\text{cm}^{-1}$ : 3378, 2931, 2884, 1716, 1627, 1573, 1527, 1446, 1373, 1338, 1280, 1243, 1218.

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として:

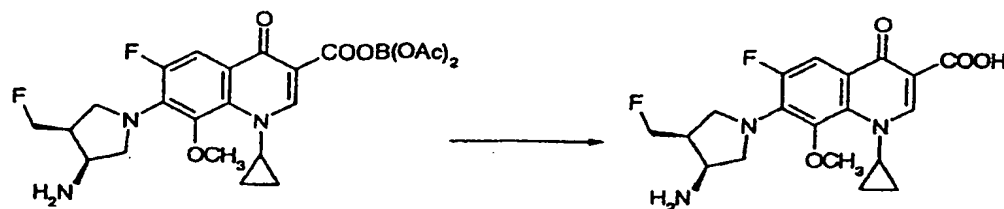
理論値: C, 52.09; H, 5.13; N, 7.92

実測値: C, 52.11; H, 5.36; N, 7.80

融点: 182.4–185.6°C (分解)

比旋光度:  $[\alpha]_D = -80.02^\circ$  ( $c=1.001$ , クロロホルム)

[実施例 13] 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジアセトキシボラン錯体 (365mg, 0.70mmol) をエタノール:水=4:1混合溶液 (10ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2ml) を加えて14時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物に濃塩酸及び1規定塩酸を加え溶解し、クロロホルム (50ml  $\times$  3) で洗浄後、氷冷下、水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。この水層をジクロロメタン (50ml  $\times$  3) にて洗浄後、濃塩酸、および1規定塩酸にてpH7.4に調整し、クロロホルム (100ml  $\times$  3) にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物を28%アンモニア水-エタノールの混合溶媒により再結晶して精製し、標記の化合物218mg (81%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR等の各種機器分析データは、実施例7に記載したデータに一致した。

表1

[抗菌活性 (最小発育阻止濃度  $\mu\text{g/ml}$ ) ]

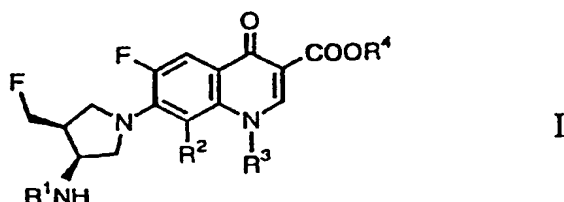
菌\化合物 (実施例番号)	1	2	3
<i>E. coli</i> , NIHJ	$\leq 0.003$	$\leq 0.003$	$\leq 0.003$
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	0.006	0.006	0.013
<i>Pr. vulgaris</i> , 08061	0.013	0.013	0.013
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	0.025	0.05	0.10
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.05	0.05	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.20	0.20	0.20
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.05	0.10	0.10
<i>X. maltophilia</i> , IID-1275	0.20	0.10	0.20
<i>S. aureus</i> , 209P	0.013	0.013	0.025
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.05	0.05	0.10
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0.10	0.10	0.20
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.10	0.10	0.20
<i>S. aureus</i> , 870307	0.20	0.39	0.78

産業上の利用可能性

本願発明化合物は、優れた抗菌活性と安全性を有しており、医薬として有用である。

## 請求の範囲

1. 次の式 (I) で表される化合物、その塩、およびそれらの水和物。



(式中、 $R^1$ は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよく、

$R^2$ は、ハロゲノメトキシル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表し、 $R^3$ は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表し、

$R^4$ は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。)

2. 式 (I) において置換基 $R^1$ が、水素原子である請求項1に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

3. 式 (I) において、置換基 $R^2$ が、メトキシル基である請求項1、または2

に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

4. 式 (I) において、置換基 $R^3$ が、シクロプロピル基である請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

5. 式 (I) において、置換基 $R^3$ が、ハロゲノシクロプロピル基である請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

6. 式 (I) において、置換基 $R^3$ が、1,2-シス-ハロゲノシクロプロピル基である請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

7. 式 (I) において、置換基 $R^3$ が、立体化学的に単一な置換基である請求項 1、2、3、5、または 6 に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

8. 式 (I) において、置換基 $R^3$ が、(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項 1、2、3、5、6、または 7 に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

9. 式 (I) において、置換基 $R^3$ が、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル基である請求項 1、2、3、5、6、7、または 8 に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

10. 式 (I) の化合物が、立体化学的に単一な化合物である請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

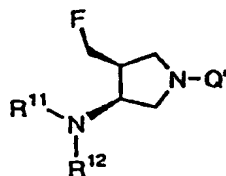
11. 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、およびそれらの水和物。

12. 7-[3-(S)-アミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、その塩、およびそれらの水和物。

13. 請求項 1 から 12 に記載の化合物、その水和物、化合物の塩、またはその塩の水和物を有効成分として含有する医薬。

14. 請求項 1 から 12 に記載の化合物、その水和物、化合物の塩、またはその塩の水和物を有効成分として含有する抗菌薬。

15. 下記の式 (II) で表わされる化合物、その塩、およびそれらの水和物。



II

(式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表すが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

$Q'$  は、アミノ基の保護基、または水素原子を意味する。)

16. アミノ基の保護基が、(置換)アルコキシカルボニル基類、(置換)アラルキルオキシカルボニル基類、(置換)アシル基類、(置換)アルキル基類、(置換)アラルキル基類および置換シリル基からなる群の基から選ばれる基である請求項15に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

17. アミノ基の保護基が、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、(R)-1-フェニルエチル基、(S)-1-フェニルエチル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基からなる群の基から選ばれる保護基である、請求項15、または16に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

18.  $R^{11}$ もしくは $R^{12}$ の一方、および $Q'$ がアミノ基の保護基であって、同一の保護基ではない、請求項15、16、または17に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

19. 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-1-(R)-フェニルエチルピロリジン、その塩、およびそれらの水和物。

20. 3-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチルピロリジン、その塩、およびそれらの水和物。

21.  $R^{11}$ もしくは $R^{12}$ の一方、および $Q'$ がアミノ基の保護基であって、異なる反応条件で切断される保護基である、請求項15、16、または17に記載の化合物、その塩、およびそれらの水和物。

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/02787

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 207/14, A61K31/47

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 207/14, A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 3-188074, A (湧永製薬株式会社), 16. 8月. 1991 (16. 08. 91), 全文&EP, 393400, A& AU, 9052281, A&PT, 93599, A&CA, 201 2681, A&CN, 1045971, A&ZA, 900248 3, A&US, 5245037, A&SU, 1836367, A& US, 5407932, A	15-21 1-14
X Y	JP, 63-152318, A (大日本製薬株式会社), 24. 6 月. 1988 (24. 06. 88), 全文 (ファミリーなし)	15-21 1-14
X Y	JP, 63-51370, A (大日本製薬株式会社), 4. 3月. 1988 (04. 03. 88), 全文 (ファミリーなし)	15-21 1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 08. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02787

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 207/14, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 207/14, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 3-188074, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), August 16, 1991 (16. 08. 91), Full text & EP, 393400, A & AU, 9052281, A & PT, 93599, A & CA, 2012681, A & CN, 1045971, A & ZA, 9002483, A & US, 5245037, A & SU, 1836367, A & US, 5407932, A	15-21 1-14
X Y	JP, 63-152318, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), June 24, 1988 (24. 06. 88), Full text (Family: none)	15-21 1-14
X Y	JP, 63-51370, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), March 4, 1988 (04. 03. 88), Full text (Family: none)	15-21 1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 12, 1998 (12. 08. 98)Date of mailing of the international search report  
August 25, 1998 (25. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02787

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 62-19583, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), January 28, 1987 (28. 01. 87), Full text (Family: none)	15-21 1-14
X Y	JP, 63-45261, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), February 26, 1988 (26. 02. 88), Full text & EP, 242789, A & AU, 8771909, A & NO, 8701727, A & ZA, 8702874, A & FI, 8701788, A & DK, 8702087, A & PT, 84749, A & CN, 87103138, A & DD, 263290, A & US, 4886810, A & SU, 1582986, A & SU, 1588281, A & SU, 1588282, A	15-21 1-14
Y	JP, 9-136886, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), May 27, 1997 (27. 05. 97), Full text (Family: none)	1-14
Y	JP, 9-67368, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 11, 1997 (11. 03. 97), Full text & WO, 96/24593, A1 & AU, 9645493, A & NO, 9703631, A & FI, 9703246, A & EP, 816355, A1	1-14
Y	JP, 8-277284, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 22, 1996 (22. 10. 96), Full text & WO, 96/23782, A1 & NO, 9703530, A & EP, 807630, A1 & FI, 9703207, A	1-14

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 62-19583, A (大日本製薬株式会社), 28. 1 月. 1987 (28. 01. 87), 全文 (ファミリーなし)	15-21 1-14
X Y	J P, 63-45261, A (大日本製薬株式会社), 26. 2 月. 1988 (26. 02. 88), 全文&EP, 242789, A&AU, 8771909, A&NO, 8701727, A&Z A, 8702874, A&FI, 8701788, A&DK, 87 02087, A&PT, 84749, A&CN, 8710313 8, A&DD, 263290, A&US, 4886810, A&S U, 1582986, A&SU, 1588281, A&SU, 15 88282, A	15-21 1-14
Y	J P, 9-136886, A (第一製薬株式会社), 27. 5月. 1997 (27. 05. 97), 全文 (ファミリーなし)	1-14
Y	J P, 9-67368, A (第一製薬株式会社), 11. 3月. 1 997 (11. 03. 97), 全文&WO, 96/24593, A 1&AU, 9645493, A&NO, 9703631, A&F I, 9703246, A&EP, 816355, A1	1-14
Y	J P, 8-277284, A (第一製薬株式会社), 22. 10 月. 1996 (22. 10. 96), 全文&WO, 96/2378 2, A1&NO, 9703530, A&EP, 807630, A1 &FI, 9703207, A	1-14